

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.04.023  
文章编号: 1005-8982(2020)04-0119-05

## 血清 MCP-1、SAA 与老年 2 型糖尿病患者 认知功能的相关性研究

李磊, 李婷, 周长锦, 严锦, 卞玲玲

(盐城市第一人民医院 内分泌科, 江苏 盐城 224000)

**摘要:目的** 研究分析血清单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、淀粉样蛋白A(SAA)与老年2型糖尿病(T2DM)患者认知功能的相关性。**方法** 选取2016年6月—2018年8月盐城市第一人民医院收治的78例老年T2DM患者作为研究组,另选取同期本院健康体检者70例作为对照组。采用酶联免疫吸附法检测两组受试者的血清MCP-1与SAA水平,并应用简明精神状态量表(MMSE)评估两组的认知功能,研究分析血清MCP-1、SAA水平与T2DM认知功能的相关性。**结果** 研究组空腹血糖、糖化血红蛋白水平高于对照组( $P < 0.05$ )。研究组MMSE的各维度评分低于对照组( $P < 0.05$ ),且血清MCP-1、SAA水平高于对照组( $P < 0.05$ )。研究组MMSE平均得分为 $(18.16 \pm 2.84)$ 分,合并认知障碍发生率为26.92%,轻度、中度和重度认知障碍组的血清MCP-1、SAA水平较未合并组升高( $P < 0.05$ )。研究组患者的血清MCP-1、SAA水平与MMSE总分呈负相关( $r_s = -0.721$ 和 $-0.605$ ,  $P < 0.05$ )。**结论** 老年T2DM患者存在严重认知缺陷,血清MCP-1、SAA是老年T2DM患者发生认知障碍的危险因素,与认知功能呈负相关,可作为评价T2DM患者认知功能的非侵入性指标。

**关键词:** 糖尿病, 2型; 单核细胞趋化蛋白-1/单核细胞趋化蛋白质类; 血清淀粉样蛋白A

**中图分类号:** R587.1

**文献标识码:** A

## Study on the correlation between serum MCP-1, SAA and cognitive function in elderly patients with type 2 diabetes mellitus

Lei Li, Ting Li, Chang-jin Zhou, Jin Yan, Ling-ling Bian

(Department of Endocrine, North Hospital of Yancheng First People's Hospital Yancheng, Yancheng, Jiangsu 224000, China)

**Abstract: Objective** To study the correlation between serum monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), amyloid A (SAA) and cognitive function in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 78 patients with T2DM admitted to our hospital were selected as the study group, and 70 patients with health examination in our hospital during the same period were selected as the control group. The levels of serum MCP-1 and SAA were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The cognitive function of the two groups was assessed by the Concise Mental State Scale (MMSE). The correlation between serum MCP-1 and SAA levels and cognitive function of T2DM was studied and analyzed. **Results** The levels of FBG and HbA1c in the study group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The scores of MMSE in the study group were significantly lower than those in the control group, and the levels of serum MCP-1 and SAA were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The average score of MMSE in the study group was  $(18.16 \pm 2.84)$ . The incidence of cognitive impairment was 26.92%. Compared with the non-combined group, the levels of serum

收稿日期: 2019-08-18

MCP-1 and SAA in the combined group were significantly higher ( $P < 0.05$ ); the levels of serum MCP-1 and SAA in the three cognitive impairment groups were significantly higher ( $P < 0.05$ ). Spersman correlation analysis showed that serum MCP-1 and SAA levels in the study group were negatively correlated with the total score of MMSE scale ( $r = -0.721$  and  $-0.605$ ,  $P < 0.05$ ). **Conclusions** Serum MCP-1 and SAA are risk factors for cognitive impairment in elderly patients with T2DM, which are negatively correlated with cognitive function. They can be used as non-invasive indicators for evaluating cognitive function in elderly patients with T2DM.

**Keywords:** diabetes mellitus, type 2; monocyte chemoattractant protein-1/monocyte chemotactic proteins; serum amyloid A protein

WHO 调查数据表明, 随着人们生活结构的改变及不合理能量的摄入, 目前全球糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 发病例数约为 2.4 ~ 3.0 亿, 且患病率约以每年 10% 的速度递增<sup>[1]</sup>。而我国作为全世界 DM 发病率最高的国家之一, 2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2DM) 的比例约为 94%, 另还有 1.4 亿即将归为 DM 人群<sup>[2-3]</sup>。近年来, T2DM 可引起认知功能障碍已逐渐成为研究热点, 越来越多的研究表示炎症反应与老年 T2DM 患者发生认知功能障碍存在密切关系, 但具体发病机制尚未清晰<sup>[4-5]</sup>。本研究检测了 T2DM 患者的认知功能评分及血清单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 水平, 旨在探讨血清 MCP-1、SAA 水平与其认知功能的相关性, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 6 月—2018 年 8 月盐城市第一人民医院收治的 78 例老年 T2DM 患者作为研究组。另选取同期本院健康体检者 70 例作为对照组。纳入标准: ①患者符合 1999 年 WHO 制定的 T2DM 诊断标准<sup>[6]</sup>; ②年龄 >60 岁, 且入组前已使用胰岛素治疗  $\geq 1$  年; ③患者能正常的沟通、阅读及听写。排除标准: ①意识/精神障碍; ②合并自身免疫性疾病、血液疾病及心肝肺等主要脏器的严重疾病; ③合并 1 型糖尿病、严重感染及甲状腺功能亢进或减退症; ④不能配合本研究; ⑤有酗酒和滥用精神类药物史; ⑥合并贫血、凝血功能异常和其他严重血液系统疾病。本研究经本院伦理委员会审核通过。两组的一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性 (见表 1)。

表 1 两组一般资料比较

组别	<i>n</i>	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	BMI/( $\text{kg}/\text{m}^2$ , $\bar{x} \pm s$ )	受教育时间/(年, $\bar{x} \pm s$ )
研究组	78	46/32	67.42 $\pm$ 4.21	21.52 $\pm$ 4.56	11.68 $\pm$ 3.47
对照组	70	41/29	67.38 $\pm$ 4.24	21.57 $\pm$ 4.52	11.62 $\pm$ 3.49
<i>t</i> / $\chi^2$ 值		0.063	0.237	0.174	0.116
<i>P</i> 值		0.963	0.796	0.859	0.841

### 1.2 方法

**1.2.1 资料收集** 收集研究对象年龄、性别、BMI 及受教育年限等人口学资料, 并收集临床生化指标及认知功能的检测结果。

**1.2.2 生化指标检查** 研究对象均于次日凌晨空腹在本院检验科采集静脉血 5 ml, 置于柠檬酸盐和 EDTA 的抗凝管中, 在常温下静置 30 min 后, 以 3 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 置于  $-80^\circ\text{C}$  冰箱冷冻保存待测。采用高效相色谱法检测糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平, 采用葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖 (FBG) 水平, 采用高效液相色谱-串联质谱法检测同型半胱氨

酸 (Hcy) 水平; 采用氧化酶法检测低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG), 采用酶联免疫吸附试验双抗体夹心法检测血清 MCP-1、SAA 水平。

**1.2.3 认知功能评估** 采用简明精神状态量表 (mini-mental state exam, MMSE) 评估患者认知功能, 所有测试项目由经过系统培训的专业护理人员完成<sup>[7]</sup>。该量表主要包括 5 个项目, 共分为 30 个题目, 其中回答错误或不知道计 0 分, 回答正确计 1 分, 将 5 个方面测验评分相加即为量表总分, 总分为 0 ~ 30 分。以该量表总分 26 分作为所选受试者认知功能障碍的界定

值,文盲计24分,年龄>80岁计25分。轻度认知障碍:21~26分,中度认知障碍:10~20分,重度认知障碍:<10分,认知功能正常:27~30分。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 23.0统计软件。计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,比较用 $t$ 检验或单因素方差分析;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 $\chi^2$ 检验;相关分析用Spearman法, $P<0.05$ 为差

异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组生化指标比较

两组FBG、HbA1c比较,经 $t$ 检验,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),研究组高于对照组。两组Hcy、TC、TG、LDL-C、HDL-C比较,经 $t$ 检验,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表2。

表2 两组生化指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	FBG/(mmol/L)	HbA1c/%	Hcy/( $\mu$ mol/L)	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)
研究组	78	10.24±1.22	9.56±1.82	14.13±3.74	4.92±0.82	2.13±0.14	2.11±0.42	0.92±0.24
对照组	70	4.63±0.28	4.83±0.79	13.72±3.42	5.04±0.87	2.09±0.11	2.08±0.39	0.88±0.22
$t$ 值		14.263	9.226	0.693	0.864	1.917	0.449	0.922
$P$ 值		0.000	0.000	0.489	0.389	0.057	0.654	0.316

### 2.2 两组MMSE评分及血清MCP-1、SAA水平比较

两组MMSE评分及血清MCP-1、SAA水平比较,经 $t$ 检验,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。研究组MMSE的各维度评分均低于对照组,血清MCP-1、SAA水平均高于对照组。见表3。

### 2.3 不同认知障碍患者血清MCP-1、SAA水平比较

研究组MMSE平均得分(18.16±2.84)分,21例

患者合并有认知障碍,发生率为26.92%,其中12例为轻度认知障碍,7例为中度认知障碍,2例为重度认知障碍,将其分别作为轻度、中度和重度认知障碍组,同时将未合并认知障碍的患者作为未合并组。各组血清MCP-1、SAA水平比较,经单因素方差分析,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),随着认知障碍程度的加深,血清MCP-1、SAA水平升高( $P<0.05$ )。见表4。

表3 两组MMSE评分及血清MCP-1、SAA水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	定向力/分	记忆力/分	注意力及计算力/分	言语/分	执行能力/分	MCP-1/(ng/L)	SAA/( $\mu$ g/L)
研究组	78	7.12±2.26	1.48±0.16	2.92±1.26	5.16±0.54	1.48±0.41	271.49±73.68	516.22±91.52
对照组	70	11.56±2.68	2.38±0.34	4.68±1.62	7.52±1.35	2.24±0.97	105.61±36.12	234.71±46.95
$t$ 值		10.930	5.281	7.417	14.227	5.031	17.080	23.142
$P$ 值		0.000	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000

表4 不同认知障碍患者血清MCP-1、SAA水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	MCP-1/(ng/L)	SAA/( $\mu$ g/L)
未合并组	57	163.72±36.22	284.16±54.76
轻度认知障碍组	12	192.41±45.13 <sup>†</sup>	382.07±62.41 <sup>†</sup>
中度认知障碍组	7	234.58±53.22 <sup>†</sup>	465.01±73.67 <sup>†</sup>
重度认知障碍组	2	292.44±78.64 <sup>†</sup>	536.19±97.41 <sup>†</sup>
$F$ 值		12.995	35.117
$P$ 值		0.000	0.000

注:†与未合并组比较, $P<0.05$ 。

### 2.4 血清MCP-1、SAA水平与认知功能的相关性

研究组血清MCP-1、SAA水平与MMSE总分呈负相关( $r_s=-0.721$ 和 $-0.605$ , $P=0.016$ 和 $0.037$ ),血清MCP-1、SAA水平会随着MMSE总分的升高而逐渐降低。

## 3 讨论

近年来DM已成为国内常见的慢性非传染性疾病之一,其中T2DM比例最高,达90%以上<sup>[8]</sup>。T2DM

是一种慢性的代谢性疾病,由于 T2DM 患者长期的高血糖状态及其引起的一系列病理学改变,不仅可以间接引起认知功能的损伤,而且可以直接引起中枢神经系统的功能紊乱<sup>[9]</sup>。有研究表明,老年 T2DM 由于自身代谢能力差、免疫功能低下等原因,其发生认知功能障碍的风险是健康人群的 2 ~ 3 倍,其可能作为一种独立危险因素影响患者的认知功能<sup>[10]</sup>。但目前关于 T2DM 认知功能障碍形成机制仍处于探索阶段,有学者表示,T2DM 认知障碍不仅仅与血管危险因素有关,炎症因子也可能通过某种途径作用于 T2DM 认知障碍<sup>[11-12]</sup>。

血清 MCP-1 是第一个被发现的人 CC 类趋化因子,主要由单核细胞、巨噬细胞、内皮细胞等产生,可以趋化、激活单核及巨噬细胞活性,并诱导其表达细胞黏附分子,在正常中枢神经系统作用和发展中发挥重要作用,是神经系统老化性病变的影响因素<sup>[13]</sup>。血清 SAA 是一种由脂肪细胞分泌的促炎症脂肪细胞因子,是急性炎症状态的敏感指标。血清 SAA 主要来源于肝脏细胞,可在感染、外伤炎症刺激下由肝脏大量释放入血,其表达水平高达正常值的 1 000 倍<sup>[14]</sup>。目前高表达的血清 MCP-1、SAA 与系统性硬化病、卒中、癫痫及阿尔茨海默病等疾病的关联已有报道,但关于两者与 T2DM 认知功能障碍的关系却鲜有报道。

本研究显示,研究组患者 MMSE 的各维度评分均明显低于对照组,且血清 MCP-1、SAA 水平均明显高于对照组,说明 T2DM 患者普遍存在认知障碍,且炎症反应可能参与其发生、发展过程。本研究还发现,与未合并组比较,轻度、中度和重度认知障碍组的血清 MCP-1、SAA 水平明显升高,随着认知障碍程度的加深,血清 MCP-1、SAA 水平明显升高,且经 Spearman 相关分析发现,研究组患者的血清 MCP-1、SAA 水平与 MMSE 总分呈负相关。

本研究结果可以看出血清 MCP-1、SAA 水平的高表达提示老年 T2DM 患者合并认知功能障碍,两者水平的高低可以作为反映老年 T2DM 患者认知障碍严重程度的有效指标。分析其中可能的机制为:① MCP-1 在 CC 亚家族中具有最强的单核细胞趋化活性,也是巨噬细胞炎症性疾病发病的重要驱动因子,其可以通过 P38-丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路

启动小胶质细胞和巨噬细胞,从而释放神经毒性物质渗入神经元细胞中参与脑损伤,进而导致认知功能损害<sup>[15]</sup>。② SAA 是一种急性时相反应蛋白,在全身炎症情况下,SAA 在大脑异常聚集引起大脑慢性炎症,经 c-Jun 氨基末端激酶通过诱导小胶质细胞形态改变,直接刺激胶质细胞引起大脑的慢性炎症,从而导致认知功能损害。此外,SAA 可以上调 MCP-1 等炎症因子的表达,共同发挥生物学效应,加重脑损伤。

综上所述,老年 T2DM 患者存在严重认知缺陷,血清 MCP-1、SAA 是老年 T2DM 患者发生认知障碍的危险因素,与认知功能呈负相关,可作为评价 T2DM 患者认知功能的非侵入性指标。

#### 参 考 文 献:

- [1] 戈艳蕾,刘聪辉,李丽蕊,等.血清 MCP-1、SAA 水平对 2 型糖尿病伴 OSAHS 患者早期认知功能损伤的诊断效能[J].中国临床研究,2018,31(1):1-4.
- [2] 许云鹤,刘永刚,赵小妹,等.血清 SAA、RBP4、MCP-1 与缺血性脑卒中脑损伤及梗死程度的关系研究[J].临床和实验医学杂志,2018,17(3):255-258.
- [3] 李骏,朱常勤,梁金玲,等.血清磷酸化 Tau 蛋白水平对糖尿病患者认知功能障碍的影响作用[J].贵州医药,2018,42(5):30-31.
- [4] 赵丽,陈擎璨.2 型糖尿病合并急性脑梗死患者血清 VE-cadherin 和 MCP-1 的临床意义[J].中风与神经疾病杂志,2018,35(4):63-72.
- [5] 付冬霞,郭宁宁,苏娜,等.BIAsp50 与 BHI50 治疗 2 型糖尿病疗效及其对患者 2hPG、sI-CAM-1、sVCA M-1、MCP-1 和 TNF- $\alpha$  的影响[J].医学临床研究,2018,28(3):459-463.
- [6] 杨岳,房辉,张雅中,等.血清环氧化酶 2、单核细胞趋化蛋白-1 与糖尿病足发生、发展的相关性研究[J].中国现代医学杂志,2016,26(21):104-108.
- [7] ASTA T, CASTILLO C, CERON J J, et al. Leptin and NGF in saliva of patients with diabetes mellitus type 2: a pilot study[J]. Journal of Oral Pathology & Medicine, 2017, 46(9): 853-862.
- [8] 常微微,姚新明,梁伟,等.血清可溶性肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体、单核细胞趋化蛋白 1、肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、白介素 1 $\beta$  水平的变化及其与 2 型糖尿病的相关性研究[J].中国糖尿病杂志,2018,26(9):54-57.
- [9] 余青龙,任娟,周奇卿.血清 SAA、BDNF、ALP 水平与卒中中后并发血管性认知功能障碍的关系[J].实用预防医学,2018,25(5):565-568.
- [10] 戈艳蕾,刘聪辉,付爱双,等.COPD-OSAHS 重叠综合征患者认知功能障碍与血清 MCP-1 及 SAA 水平变化的临床意义[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,26(7):485-488.

- [11] 刘丹,徐敏,李杰,等.血清MCP-1和CRP水平与老年冠心病的相关性研究[J].重庆医学,2018,47(11):52-69.
- [12] 谭曦舒,李立群,胡玲玲,等.OSAHS患者HCY、SAA水平与认知功能的关系研究[J].中国现代医学杂志,2017,27(1):82-85.
- [13] 朱国富,李希杰,阮志敏,等.血清淀粉样蛋白A与老年冠心病患者冠状动脉病变严重程度相关性分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2016,18(11):1161-1164.
- [14] VENZA I, VISALLI M, CUCINOTTA M, et al. Proinflammatory gene expression at chronic periodontitis and peri-implantitis sites in patients with or without type 2 diabetes[J]. Journal of Periodontology, 2017, 81(1): 99-108.
- [15] 吴贵福,高珊,董春萍.2型糖尿病血清血管生成素样蛋白2、4水平与颈动脉斑块性质的相关性研究[J].海南医学院学报,2016,22(21):2605-2608.

(李科 编辑)

本文引用格式:李磊,李婷,周长锦,等.血清MCP-1与SAA与老年2型糖尿病患者认知功能的相关性研究[J].中国现代医学杂志,2020,30(4):119-123.